

Příloha I

Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) letrozolu byly přijaty tyto vědecké závěry:

Tendinitida a ruptura šlachy:

Držitelé rozhodnutí o registraci přezkoumali případy nahlášených poruch šlach. Ve většině případů (66 %) se jednalo o tendosynovitidu ruky (lupavý prst), která je již uvedena v souhrnu údajů o přípravku a příbalové informaci letrozolu.

Po uvedení na trh bylo nahlášeno celkem 77 případů, které popisují jiné tendinopatie než tendosynovitidu ruky (**tendinitida** (47), tendosynovitida (22), **ruptura šlachy** (14), porucha šlachy (14), bolest šlachy (8), epikondylitida / tenisový loket (5), poranění šlachy (3), kalcifikace šlachy (2) a kontraktura šlachy (1), 1 případ lze zařadit do různých termínů).

Celkově se tedy u většiny zjištěných tendinopatií (jiných než tendosynovitida ruky) jednalo o **tendinitidu** (47 případů, přičemž do tohoto pojmu spadá i termín tendosynovitida, který popisuje zánět šlachové pochvy a rupturu šlachy (14 hlášených případů).

Nejčastěji bylo tendinitidou a souvisejícími poruchami postiženo rameno (24), Achillova šlacha (12), loket (7), jiná (<3) a nespecifikovaná místa (18). To je významný rozdíl oproti informacím uvedeným v informaci o přípravku (pouze prst).

Ve studii MA17 bylo nahlášeno 17 (0,7 %) případů tendinitidy (oproti 2 (0,2 %) případům ve skupině užívající placebo), což naznačuje rozdíl mezi skupinami. Na základě dalších výsledků klinických studií, v nichž byli pacienti léčeni letrozolem nebo anastrozolem či tamoxifenem (studie BIG 1-98 a FACE), by poruchy šlach mohly být tzv. "class effect" léčivých přípravků, přičemž nejvyšší incidence byla hlášena v případě letrozolu v porovnání s jinými hormonálními antagonisty.

V literatuře byly poruchy šlach uvedeny v 8 článcích. Mitsimponas a kol. ve svém článku uvádí 3 případy postmenopauzálních žen s karcinomem prsu s pozitivními hormonálními receptory, u nichž se při antihormonální léčbě letrozolem vyskytla tendinopatie nebo ruptura svalových šlach (ve všech případech v m.supraspinatus, tj. v rotátorové manžetě). Autoři kromě letrozolu nenašli žádné jiné vysvětlení ani rizikové faktory. Kirchgessner a kol. ve svém článku popisují poškození šlach vyvolané inhibitory aromatázy jako tzv. "class effect" a diskutují o možném fyziopatologickém mechanismu v souvislosti s přítomností receptorů estrogenu ve střední vrstvě šlachových poutek a vazivových pruhů, který by mohl vysvětlit pozorované změny šlach.

Na základě dostupných údajů výbor PRAC dospěl k závěru, že je nutná aktualizace informace o přípravku (body 4.4 a 4.8 souhrnu údajů o přípravku a body 2 a 4 příbalové informace) v souvislosti s nežádoucími účinky tendinitida (frekvence méně časté) a ruptura šlachy (frekvence vzácné), aby o těchto rizicích byli informováni zdravotničtí pracovníci i pacienti.

Skupina CMDh souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se letrozolu skupina CMDh zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících letrozol zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Skupina CMDh dospěla ke stanovisku, že je nezbytná změna v registraci přípravků zahrnutých do procedury jednotného hodnocení PSUR. Vzhledem k tomu, že v EU jsou v současné době registrovány další léčivé přípravky s obsahem letrozolu nebo jsou takové přípravky předmětem registračních řízení v EU, doporučuje skupina CMDh, aby zúčastněné členské státy a žadatelé / držitelé rozhodnutí o registraci řádně zvažili toto stanovisko.

Příloha II

**Změny v informacích o přípravku pro léčivý přípravek registrovaný / léčivé přípravky
registrované na vnitrostátní úrovni**

V informacích o přípravku u léčivých přípravků obsahujících léčivou látku letrozol se doporučují tyto změny (nový text **podtržený a tučně**, vymazaný text ~~přeškrtnutý~~):

Souhrn údajů o přípravku

- Bod 4.4

Tendinitida a ruptura šlachy

Může dojít k výskytu tendinitidy a (ve vzácných případech) k rupturám šlach. Pacienty je třeba pečlivě sledovat a v případě postižené šlachy přijmout vhodná opatření (např. imobilizaci) (viz bod 4.8).

- Bod 4.8

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	
<u>Méně časté</u>	<u>Tendinitida</u>
<u>Vzácné</u>	<u>Ruptura šlachy</u>

Příbalová informace: informace pro pacienta

- Bod 2

Letrozol může způsobit zánět nebo poranění šlach (viz bod 4). V případě jakýchkoli známek bolesti či otékání šlach postižené místo nezatěžujte a obraťte se na svého lékaře.

- Bod 4

Méně časté – zánět šlachy (pojivová tkáň spojující svaly s kostmi) neboli tendinitida

Vzácné – prasknutí šlachy (pojivová tkáň spojující svaly s kostmi)

Příloha III

Harmonogram pro implementaci závěrů

Harmonogram pro implementaci závěrů

Schválení závěrů skupinou CMDh:	na zasedání skupiny CMDh v červnu 2019
Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním orgánům:	11. srpna 2019
Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	10. října 2019